

L5 ANSWER 9 OF 35 CA COPYRIGHT 2001 ACS
 AN 131:262673 CA
 TI Biocements with improved properties
 IN Wenz, Robert; Driessens, Ferdinand Clemens Maria
 PA Merck Patent G.m.b.H., Germany
 SO Ger. Offen., 10 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DT Patent
 LA German
 IC ICM A61L025-00
 ICA A61K006-033
 CC 63-7 (Pharmaceuticals)
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 19813614	A1	19990930	DE 1998-19813614	19980327
	WO 9949906	A1	19991007	WO 1999-EP1738	19990317
	W: AU, CA, CN, CZ, HU, IN, JP, KR, MX, PL, US, ZA				
	RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
	AU 9929336	A1	19991018	AU 1999-29336	19990317
	EP 1066065	A1	20010110	EP 1999-910351	19990317
	R: AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI, NL, SE, IE				
PRAI	DE 1998-19813614	A	19980327		
	WO 1999-EP1738	W	19990317		

AB Biodegradable Ca phosphate **cements** contain powd. $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ and .gtoreq.1 addnl. Ca phosphate in varying stoichiometries, where the $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ **particle size** distribution is 30-90% 0.1-40 .mu.m and 10-70% 40-300 .mu.m. The $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ is 40-100% in the .alpha. and 0-60% in the .beta. cryst. modification. The addnl. Ca phosphates are .gtoreq.50% in the 10-100 .mu.m size range and comprise 1-85%, preferably 5-60%, of the mixt. These **cements** harden within 2-10 h to a compression strength of .gtoreq.30 MPa. Incorporation of antibiotics and other bioactive agents into the **cements** does not affect their mech. properties or hardening times; these agents are slowly released during biodegrdn. of the **cements**. Thus, a 2:1 M mixt. of CaHPO_4 and CaCO_3 was calcined at 1350.degree. for 4 h and cooled in air to produce .alpha.- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, which was ground, sieved, and mixed to the following size distribution: 50% 0.1-7 .mu.m, 25% 7-25 .mu.m, and 25% 25-80 .mu.m. A mixt. of this .alpha.- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 20 and $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)4.5\text{H}_2\text{O}$ 1.00 wt. parts in 4% aq. Na_2HPO_4 soln. (0.30 mL/g powder) hardened completely within 35 min at 20.degree. and showed a compression strength of 37 MPa after 4 h.

ST calcium phosphate bone **cement**
 IT Antibiotics
 Biodegradable materials



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 198 13 614 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 L 25/00
// A61K 6/033

②1 Aktenzeichen: 198 13 614.5
②2 Anmeldetag: 27. 3. 98
④3 Offenlegungstag: 30. 9. 99

DE 198 13 614 A 1

⑦1 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:
Wenz, Robert, Dr., 61206 Wöllstadt, DE; Driessens,
Ferdinand Clemens Maria, Prof. Dr., Ohe en Laak,
NL

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Bio-Zemente mit verbesserten Eigenschaften

⑤7 Die Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrößenbereich vorliegt.

DE 198 13 614 A 1

Die Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrößenbereich vorliegt.

Natürlich vorkommendes Knochenmaterial besteht aus Calciumphosphat von Hydroxylapatit-Struktur. Die Zusammensetzung von Knochenmineralien entspricht dabei allerdings nicht der idealen stöchiometrischen Zusammensetzung von kristallinem Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), sondern weist in der Regel eine nichtstöchiometrische Zusammensetzung auf, die durch den Einbau von anderen Anionen wie Carbonat oder Hydrogenphosphat anstelle von Orthophosphat aber auch von anderen Kationen wie Natrium, Kalium oder Magnesium anstelle von Calcium verursacht wird.

Biologisch abbaubare Calcium-Phosphat-Zemente (CaP) stoßen auf ein immer größeres Interesse in der Traumatologie und der Orthopädie wegen der begrenzten Verfügbarkeit an autogenem Knochen und der Problematik der Bioburden mit allogenem Knochen. Ein Nachteil vieler verfügbaren auf Calcium und Phosphor basierenden synthetischen Knochenersatzstoffe wird im wesentlichen darin gesehen, daß diese nicht abbaubar sind.

Seit einigen Jahren ist man in der Lage, synthetisches Knochenmaterial auf Basis von Hydroxylapatit-ähnlichen Calciumphosphatverbindungen herzustellen, das aufgrund seiner qualitativen und strukturellen Ähnlichkeit dem natürlichen Knochen sehr nahe kommt. Damit können die bekannten Nachteile vermieden werden, die durch die Beschaffung von natürlichem autogenen oder heterogenen Knochen entstehen können.

Ferner haben diese Materialien den Vorteil, daß sie mechanischen Belastungen praktisch genau so gut widerstehen wie der natürliche Knochen, was ihren Einsatz bei größeren Knochendefekten oder -frakturen nahelegt.

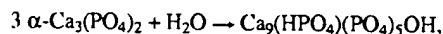
Die Hauptkomponenten dieser Materialien sind beispielsweise Tricalciumphosphat (TCP), Dicalciumphosphat (DCP) und Tetracalciumphosphat (TTCP), welche in Anwesenheit von Wasser zu Hydroxylapatit reagieren, dem Endprodukt der Zementbildungs-Reaktion. Da derartig gebildetes Hydroxylapatit in wässriger Umgebung entstanden ist, ähnelt es den biologischen Apatiten weit mehr als dem Hydroxylapatit, welches bei hohen Temperaturen erzeugt wird. Daher sind derartige Zemente osteotransduktiv und somit sehr gut zur Reparatur und Rekonstruktion von Knochen geeignet. Sie werden schnell in Knochenstrukturen integriert und danach durch die zelluläre Aktivität der Osteoblasten zu neuem Knochengewebe umgewandelt.

Im wesentlichen können je nach Bedingung in dem System $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ die folgenden Feststoffe auftreten:

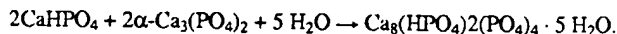
- $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: (MCPM)
- CaHPO_4 : (DCP)
- $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: (DCPD)
- $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: (OCP)
- $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$: (CDA)
- $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: (PHA)
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: (ACP)
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: (α, β -TCP).

Derartige Zemente sind beispielsweise bekannt aus der US 4,518,430, der US 4,612,053, der US 4,678,355, der US 4,880,610, der US 5,053,212, der US 5,152,836, der US 5,605,713, der EP 0416 761, der EP 0 543 765, der EP 0664 133 oder der WO 96/36562.

Aus dem Stand der Technik ist ferner ein Zement bekannt, bestehend aus α -TCP und β -TCP und einer geringen, als Kristallisationskeim dienende, Menge präzipitierten Hydroxylapatit (PHA), dessen Abbindeverhalten untersucht worden ist (Jansen et. al., J Mat Sc: Mat Med 6 (1995) 653-657). Als allgemeine Reaktionsformel für die Umsetzung von α -TCP mit Wasser gilt:



für die Umsetzung mit Dicalciumphosphat (DCP):



Die Aushärtung des zunächst pastösen Gemisches geschieht durch die Verzahnung der beim Abbindevorgang präzipitierenden Kristalle des Calcium-defizienten-Hydroxylapatits.

Die Eigenschaften der bekannten Hydroxylapatite bzw. Calciumphosphat-Zemente, insbesondere ihre physiologische Akzeptanz, die geforderte Bioresorbierbarkeit und Fähigkeit durch neu generiertes natürliches Knochengewebe, bzw. Stimulation des Wachstums desselben ersetzt zu werden, sowie einige ihrer physikalischen Eigenschaften, wie z. B. Kompressionsfestigkeit und Aushärtezeiten, hängen von dem mehr oder weniger stark ausgeprägten Kristallisationsgrad, der Partikelgröße sowie der Porosität ab, die bei der Herstellung erzielt werden können.

So wurden beispielsweise durch Zusatz von CaHPO_4 , bzw. CaCO_3 , bzw. CaHPO_4 zusammen mit CaCO_3 zu einer Mischung aus α -TCP und β -TCP unterschiedliche Biozemente erhalten (Khairoun et. al., Biomaterials, 10 (1997) 1535-1539). Die nach dem Aushärten erhaltene Kompressionsfestigkeit bestimmter Zusammensetzungen lag im Bereich von 30 MPa und damit im Bereich des trabekulären humanen Knochens (Driessens et. al., Bioceramics 10 (1997) 279-282), das Erreichen dieser hohen Kompressionsfestigkeitswerte dauerte jedoch trotz Einsatzes üblicher Aushärtungsbeschleuniger 15 bis 30 Stunden, was jedoch für die Anwendung in der Traumatologie und Orthopädie zum Zweck einer frühen Stabilität und Lastaufnahme zu lange dauert.

In diesen Fällen war das α, β -TCP Gemisch derart vermahlen, daß etwa 60% bis 70% des Pulvers eine Partikelgröße

unter 8 µm harte, und der Rest der Partikel eine Größe unter etwa 35 µm besaß.

Somit besteht nach wie vor ein Interesse, Knochenzemente zu entwickeln, welche entsprechend den unterschiedlichen Anforderungen verschiedenartigste Eigenschaften aufweisen. Die vorliegende Erfindung stellt solche Zemente mit besonderen Eigenschaften zur Verfügung. Die der Erfindung zugrundeliegende Fragestellung war im speziellen, ob durch Variation der Mahlung, bzw. der Partikelgröße eines TCP-Gemisches zusammen mit Zumischungen anderer anorganischer Phosphatverbindungen neue Zemente mit verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Mischung von Pulvern, die zur Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen geeignet ist und neben Tricalciumphosphat (TCP) mindestens eine weitere andere phosphathaltige anorganische Verbindung enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:

30-90%: 0,1-40 µm und

10-70%: 40-300 µm.

Als erfindungswesentlich ist es anzusehen, daß ein bestimmter Anteil von Feinpartikeln (ca. 1-40 µm) und Feinstpartikeln (0,1-1 µm) neben einem bestimmten Anteil von Grobpartikeln (40-300 µm) vorliegen muß.

Die erfindungsgemäßen Mischungen müssen immer TCP enthalten. TCP tritt hauptsächlich in zwei unterschiedlichen Kristallmodifikationen α und β auf. Erfindungsgemäß enthalten die Mischungen α-TCP, wobei bis zu 60% β-TCP beigemischt sein können. Gegenstand der Erfindung ist somit eine Mischung, in welcher TCP zu 40 bis 100% in der α-Form (α-TCP) und zu 0 bis 60% in der β-Form vorliegt (β-TCP). Wenn im vorausgegangenen oder im folgenden von TCP gesprochen wird, wird definitionsgemäß immer diese Mischung aus α- und β-TCP verstanden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche Mischungen, bei denen 30 bis 70% der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 0,1 bis 7 µm aufweisen. Gegenstand der Erfindung sind ferner auch solche Mischungen, bei denen 10 bis 60% der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 40 bis 100 µm aufweisen. Besonders bevorzugt sind entsprechende Mischungen, die folgende Partikelgrößenverteilung der TCP-Partikel aufweisen:

30-50%: 1-7 µm

20-40%: 7-40 µm und

10-50%: 40-100 µm.

Es wurde gefunden, daß nicht alleine die Teilchengröße der TCP-Partikel, bzw. ihre Teilchengrößenverteilung einen vorteilhaften Einfluß ausüben, sondern daß auch die Größe und Eigenschaft der restlichen phosphathaltigen Verbindungen in der Mischung eine Rolle spielt. Mindestens 50% dieser Nicht-TCP-Partikel sollen erfindungsgemäß eine Größe zwischen 10 und 100 µm aufweisen. Allgemein dürfen auch diese Teilchen nicht zu fein aber auch nicht zu grob vermahlen sein. Der Anteil dieser Nicht-TCP-Verbindungen an den erfindungsgemäßen Mischungen beträgt 1-85%, vorzugsweise 5 bis 60%.

Geeignete Verbindungen, die zu TCP hinzugemischt werden können, sind generell alle anorganischen Verbindungen die Calcium und Phosphat enthalten. Besonders geeignete Verbindungen sind in der EP 543 765 offenbart. Bevorzugt werden die Verbindungen, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, carbonat-haltigem Apatit, CaCO_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{MgHPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, CaNaPO_4 , $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$, CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$, $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$, $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ und $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, insbesondere aus der Gruppe:

$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaHPO_4 und CaCO_3 .

Zusammenfassend sind die Mischungen mit der folgenden Zusammensetzung besonders geeignet:

- (i) TCP: 90-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%;
- (ii) TCP: 90-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%;
- (iii) TCP: 70-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaCO_3 : 10-20%;
- (iv) TCP: 70-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaCO_3 : 10-20%;
- (v) TCP: 40-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%;
- (vi) TCP: 40-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%;
- (vii) TCP: 20-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%; CaCO_3 : 1-20%;
- (viii) TCP: 20-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%; CaCO_3 : 1-20%.

Die Mischungen gemäß der vorliegenden Erfindung können, falls gewünscht, auch bekannte Aushärtungsbeschleuniger enthalten. Bevorzugt ist hierbei Dinatriumhydrogenphosphat.

Die Implantation von Biomaterialien in den menschlichen oder tierischen Körper beinhaltet immer das Risiko der Besiedlung dieser unbelebten Materialien mit Keimen, weil diese Materialien zunächst keine Gefäßversorgung haben und damit vom Immunsystem nicht geschützt werden können. Deshalb ist es wünschenswert, den Biomaterialien zu ihrem eigenen temporären Schutz vor Keimbefall Antibiotika z. B. aus der Aminoglycosidreihe wie Gentamicin, oder Cefazolin, Clindamycin-palmitat, insbesondere Clindamycin-phosphat oder Desinfektionsmittel zuzusetzen um eine Keimbefall während der Implantation zu vermeiden. Daraus resultiert die nächste Aufgabenstellung, zu demonstrieren, daß Antibiotika/Desinfektiva in die Zemente nicht nur eingemischt, sondern daraus auch eluiert werden. Ferner sollen durch das Einmischen von Antibiotika/Desinfektiva die mechanischen Eigenschaften wie auch die Verarbeitungseigenschaften der Zemente, beispielsweise im Hinblick auf die Aushärtezeiten, entsprechend der beabsichtigten Anwendung, nicht nachteilig beeinflusst werden. Als Desinfektiva sind Acridine, insbesondere Biguanide wie Chlorhexidin und hier wiederum insbesondere Polyhexanidum (Lavasept®) geeignet. Ferner kann durch die Einmischung und prozedierende Freisetzung von Antibiotika und/oder Desinfektionsmitteln aus resorbierbaren Calcium-Phosphat-Zementen, dieses Biomaterial, nach chirurgischem Debridement, in infektionsgefährdete Gebiete implantiert werden. Desweiteren wird die

Behandlung der Osteomyelitis die durch chronische Infektion und Knochennekrose gekennzeichnet ist, erleichtert weil die Osteomyelitis möglicherweise durch eine einzeitige Operation saniert werden kann.

5 Ferner ist es wünschenswert in resorbierbare Biozemente weitere pharmazeutische Wirkstoffe beizumischen, welche die verschiedensten Wirkungen besitzen, z. B. die zelluläre Aktivität des den Zement umgebenden Knochens erhöhen, im Sinne einer gesteigerten Resorption des Zementes und Ersatz dessen durch körpereigenen Knochen bzw. Bildung eines Komposites aus körpereigenem Knochen und nicht resorbierten Anteilen des Zementes oder Wirkstoffe im Sinne von Chemotherapeutika, welche die Auslockerung einer stabilisierenden Zementplombe nach Tumorresektion durch in der Nähe verbliebene Tumorzellen verhindern.

10 Beispiele solcher geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffe sind Wachstumsfaktoren, wie FGF (Fibroblast Growth Factor), BMP (Bone Morphogenetic Protein) oder TGF- β (Tissue Growth Factor) oder andere Wirkstoffe wie Prostaglandine oder Stoffe, die den Prostaglandinstoffwechsel beeinflussen, Wirkstoffe, die mit dem Stoffwechsel der Schilddrüsen oder Nebenschilddrüsen interagieren oder auch Chemotherapeutika, wie z. B. Metothrexat.

Es hat sich nun gezeigt, daß die Beimischung solcher Substanzen zu entsprechenden ausgehärteten Biozementen führt, die aufgrund ihrer Struktur in der Lage sind, diese Wirkstoffe innerhalb von einigen oder mehreren Tagen nach der Implantierung in die Umgebung abzugeben.

15 Gegenstand der Erfindung sind somit auch Mischungen, die zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe oder ein oder mehrere Desinfektionsmittel enthalten.

Zum Implantieren oder Injizieren müssen die erfindungsgemäßen Mischungen mit einer wäßrigen Flüssigkeit vermischt werden, damit es entsprechend der anfangs genannten Reaktionsgleichung zur Abbindung bzw. Bildung von Apatitstrukturen oder apatitähnlicher Massen kommt. Dadurch werden nach der Anmischung der Pulvergemische mit den wäßrigen Flüssigkeiten vorteilhafte Eigenschaften erhalten. Diese Eigenschaften sind dadurch charakterisiert, daß die nach der Anmischung von fester und flüssiger Phase erhaltene Paste in temperaturabhängiger Weise bestimmte Verarbeitungsmöglichkeiten wie Modellierung und Injizierbarkeit in bestimmten Zeitintervallen ermöglicht. Als wäßrige Flüssigkeiten kommen z. B. physiologische Kochsalzlösung, Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Serum, oder wäßrige Puffer in Frage. Prinzipiell können die Zusatzstoffe, wie pharmakologische Wirkstoffe oder Aushärtungsbeschleuniger nicht nur dem TCP-Pulver beigemischt werden, sondern können auch in wäßriger Lösung dem anzurührenden Biozement zugesetzt werden. Dieser liegt danach als sämige Suspension oder Paste vor und kann leicht in die vorgesehenen Orte oder defekten Knochenstrukturen eingebracht werden.

20 Somit ist auch Gegenstand der Erfindung eine entsprechende Mischung in Form einer wäßrigen Lösung, Paste oder Suspension sowie ihre Verwendung zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischen Knochenmaterialien.

Die erfindungsgemäßen angerührten und abbindenden Mischungen zeichnen sich insbesondere durch eine angestrebte Kompressionsfestigkeit von 30 MPa und mehr aus, die je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mischung bereits nach sehr kurzen Aushärtungszeiten zwischen zwei und zehn, vorzugsweise zwischen drei und sechs Stunden erreicht wird, während im Stande Technik bei Mischungen mit leicht veränderter Zusammensetzung Aushärtungszeiten von 15 bis 30 Stunden die Regel sind und die Festigkeit nur wenig über 30 MPa hinausgeht. Innerhalb dieser längeren Aushärtungszeiten können bei den erfindungsgemäßen Mischungen sogar Kompressionsfestigkeiten von 40 bis 50 MPa erreicht werden.

Im folgenden sind die Abbildungen kurz erläutert.

40 **Fig. 1** Antibiotika-Elution aus Biozement D
Ansätze:

I. 1 g Zement + 0,7 ml Refobacin 120; davon 0,7 g/20 ml Puffer (= 20 mg)

II. 1 ml Med. 5-Agar + 0,7 ml Refobacin 120/20 ml Puffer

45 III. 1 g Zement + 0,7 ml Cefazolin 60 mg/ml, davon 1,04 g/20 ml Puffer (= 25,7 mg)

IV. 1 g Zement + 0,7 ml Netilmycin 60 mg/ml, 1,15 g/20 ml Puffer (= 28,4 mg)

V. 1 g Zement + 0,7 ml Clind.-phosph. 60 mg/ml, 0,99 g/20 ml Puffer (= 24,5 mg) Elution in 1/15M Phosphat-Puffer, pH 7,4, 37°C.

50 Die Absätze I bis V entsprechen den identisch bezeichneten Kurven in der Abbildung.

Fig 2

Gentamicinfreisetzung aus H-, B-, F-, D-Zement

Freisetzung in µg

Mischung	1	2	3	4
Zement	H	B	F	D
Puffer	20	20	20	20
Gentamicin in %	4,2	4,2	4,2	4,2
Zusatz	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO	Na ₂ HPO ₄
Tag 1	249,13	308,28	238,91	302,06
Tag 2	18,93	21,35	29,55	22,16
Tag 3	7,05	8,96	12,30	14,02
Tag 4	6,63	7,20	9,05	12,64
Tag 5	3,91	4,14	6,44	9,44
Tag 6	4,05	4,07	5,15	7,95
Tag 7	2,53	3,57	5,13	6,71
Tag 8	1,83	2,96	2,55	3,74
Tag 9	1,39	3,75	2,96	4,55
Tag 10	1,86	3,20	2,75	3,99
Summe	290,37	367,47	314,78	387,27

Die Nummern der Mischungen entsprechen den identisch bezeichneten Kurven.

Beispiel 1

α-TCP wurde hergestellt durch einen Brennvorgang bei 1350°C über 4 Stunden und anschließendem Abkühlen bei Raumluft, einer 2 : 1 molaren Mischung aus CaHPO₄ und CaCO₃. Das erhaltene Reaktat enthielt weniger als 10% β-TCP. Das α-TCP wurde so gemahlen, gesiebt und gemischt, daß etwa 50% eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7 µm hatte, etwa 25% zwischen 7 und 25 µm und weitere 25% zwischen 25 und 80 µm. Das OCP wurde nach der Methode von LeGeros (Calzif. Tiss. Im. 37 (1985) 194-197) hergestellt.

Die Eigenschaften folgender Zementmischungen werden beispielhaft demonstriert:
Dabei bedeuten im folgenden:

Biozement H: Mischung aus α-TCP und PHA
Biozement F: Mischung aus α-TCP, DCP und PHA
Biozement D: Mischung aus α-TCP, DCP, CaCO₃ und PHA
Biozement H-OCP: Mischung aus α-TCP und OCP
Biozement F-OCP: Mischung aus α-TCP, DCP und OCP
Biozement D-OCP: Mischung aus α-TCP, DCP, CaCO₃ und OCP.

Biozement	α-TCP	DCP	CaCO ₃	PHA	OCP
α-TCP	20	-	-	-	-
H	20	-	-	0,40	-
H-OCP	20	-	-	-	1,00
F	14	6,0	-	0,40	-
F-OCP	14	6,0	-	-	1,00
D	14	6,0	2,0	0,40	-
D-OCP	14	6,0	2,0	-	1,00

Die Zahlenangaben der Mischungsverhältnisse sind in Gramm. Die zum Anmischen der Pulver benutzte Flüssigkeit ist eine 4% Lösung von Na_2HPO_4 in Wasser. Das Flüssigkeits/Pulververhältnis beträgt 0,30 ml/g Pulver.

Die beginnende (initiale) Aushärtung (t_i) und die Zeit bis zur Erreichung der Endhärte (t_f) wurden bei Raumtemperatur ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) und bei $37 \pm 1^\circ\text{C}$ nach ASTM-Norm mittels Gilmoore-Nadeln bestimmt.

- 5 Die Bestimmung der Kompressionsfestigkeit erfolgte mit einer Materialprüfmaschine Lloyd Typ LR50K nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden Immersion in Ringer-Lösung. Mittels Röntgendiffraktometrie wurde das Reaktat bestimmt.

Beispiel 2

- 10 In die erhaltenen Zemente wurden Antibiotika/Desinfektiva in flüssiger Zubereitung sowie als Feststoff eingemischt und das Freisetungsverhalten bestimmt. Als Elutionslösung wurde ein Phosphatpuffer nach Sørensen, pH 7,4 bei 37°C verwendet. Mischungen aus Zementen mit Antibiotika/Desinfektiva wurden auf ihre Aushärteeigenschaften in Anlehnung an ASTM-Normen bestimmt.

- 15 Die Röntgendiffraktometrie ergab, daß CaHPO_4 in den Zementen F-OCP und D-OCP nicht mitreagierte und trotz Zugabe von OCP als Kristallisationskeim sich ein Calcium-defizienter-Hydroxylapatit bildete.

Abbindezeiten (min.) als t_i und t_f bei 20°C und 37°C . (Standardabweichung)

Biozement	t_i (20°C)	t_i (37°C)	t_f (20°C)	t_f (37°C)
20 α -TCP	31 (1)	4,5 (0,25)	51 (1) 7 (0,5)	
H	19 (1)	3,25 (0,25)	40 (1) 6 (0,5)	
25 H-OCP	17,5 (1)	3,25 (0,25)	35 (1) 6 (0,5)	
F	5,75 (0,25)	3,25 (0,25)	16 (1) 9 (0,5)	
F-OCP	10 (0,5)	3,5 (0,25)	16,5 (1)	4,5 (0,25)
30 D	9,75 (0,5)	3,5 (0,25)	19 (1) 8,25 (0,5)	
D-OCP	11,5 (0,5)	3 (0,25)	22 (1) 6,5 (0,5)	

35

Kompressionsfestigkeit nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden

Biozement	1h	2h	4h	18h	65h
40 α -TCP	10(1)	18(1)	31(2)	-	32(3)
H	11(1)	20(1)	38(2)	40(4)	41(5)
H-OCP	13(1)	18(2)	37(3)	40(5)	-
45 F	11(1)	18(3)	28(3)	31(4)	39(2)
F-OCP	11(1)	29(1)	32(2)	42(3)	41(2)
50 D	10(2)	16(1)	26(2)	45(5)	47(2)
D-OCP	10(1)	16(2)	23(1)	45(3)	47(6)

- Die Ergebnisse zeigen, daß die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabenstellung gelöst ist. Die initiale und finale Aushärtezeit wird durch Zugabe von OCP und von pH-A im Vergleich zum α -TCP (mit 10% β -TCP Anteil) verkürzt. Die Verschiebung der Aushärtekinetik hin zu kürzeren Zeiten ist insbesondere ausgeprägt bei niedriger Temperatur wohingegen bei Körpertemperatur der Effekt nur sehr gering in Erscheinung tritt. Dies ist besonders vorteilhaft für die Verarbeitungseigenschaften des erhaltenen Zementes, weil bei Raumtemperatur eine ausreichend lange Verarbeitungszeit gewährleistet wird, wohingegen die Aushärtung bei Körpertemperatur nicht zu kurz wird und somit der eingebrachte Zement noch modelliert werden kann. Aus den Daten zur Kompressionsfestigkeit der hier beispielhaft demonstrierten Biozemente ist ersichtlich, daß die Endfestigkeit bei den im allgemeinen nach 6 Stunden erreicht wird und daß die Biozemente D bzw. D-OCP Festigkeiten von bis zu 50 MPa erreichen.

65

Beispiel 3

Auch die nächste, der Erfindung zugrundeliegende, Aufgabenstellung, nämlich die Einmischung und progrediente Freisetzung von Wirkstoffen aus den Zementen, beispielsweise eines Antibiotikums zum Implantatschutz bzw. zur Infektionsbekämpfung, wird im folgenden als gelöst demonstriert.

Die Freisetzungskinetiken des beispielhaft ausgewählten Biozement D mit verschiedenen Antibiotika sowie die Freisetzungskinetiken verschiedener Biozemente mit Gentamicin gezeigt werden in den Abb. 1 und 2 gezeigt.

Durch die Einmischungen von Antibiotika/Desinfektiva wird die Aushärtekinetik bzw. die Festigkeit nicht nachteilig in Relation zum erwünschten Effekt der Antibiotikafreisetzung beeinflusst. Als Beispiel sind die Ergebnisse der Verwendung von Biozement H, F und D mit Gentamicinsulfat-Pulver bei einem Flüssigkeits-Pulver-Verhältnis von 0,30 unter Verwendung von Na_2HPO_4 bzw. Gentamicinsulfat-Lösung als Flüssigkeit bei 37°C gezeigt. Die angegebenen Festigkeitswerte wurden nach 20 Stunden ermittelt. Die Werte t_i und t_f sind in Minuten gemessen und beziehen sich auf die Messungen mit der Gilmore-Nadel. Die Messung der Cohesionszeit (CT) erfolgte bei Raumtemperatur und ist in Minuten angegeben.

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat-Pulver 120 mg/5 g Zement

Biozement	t_i	t_f	CT	F(MPa)	t_i	t_f	CT	F(MPa)
				ohne Gentamicin				mit Gentamicin
H	3,5	6	6	40±4	8	14	1,5	37±3
F	3,5	5	3,5	31±4	7,5	9,5	1,5	39±3
D	4	5,5	1,5	45±5	5	8	1,5	41±1

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat als Lösung (Refobacin 120®) ohne Verwendung von Na_2HPO_4 und nur mit Na_2HPO_4

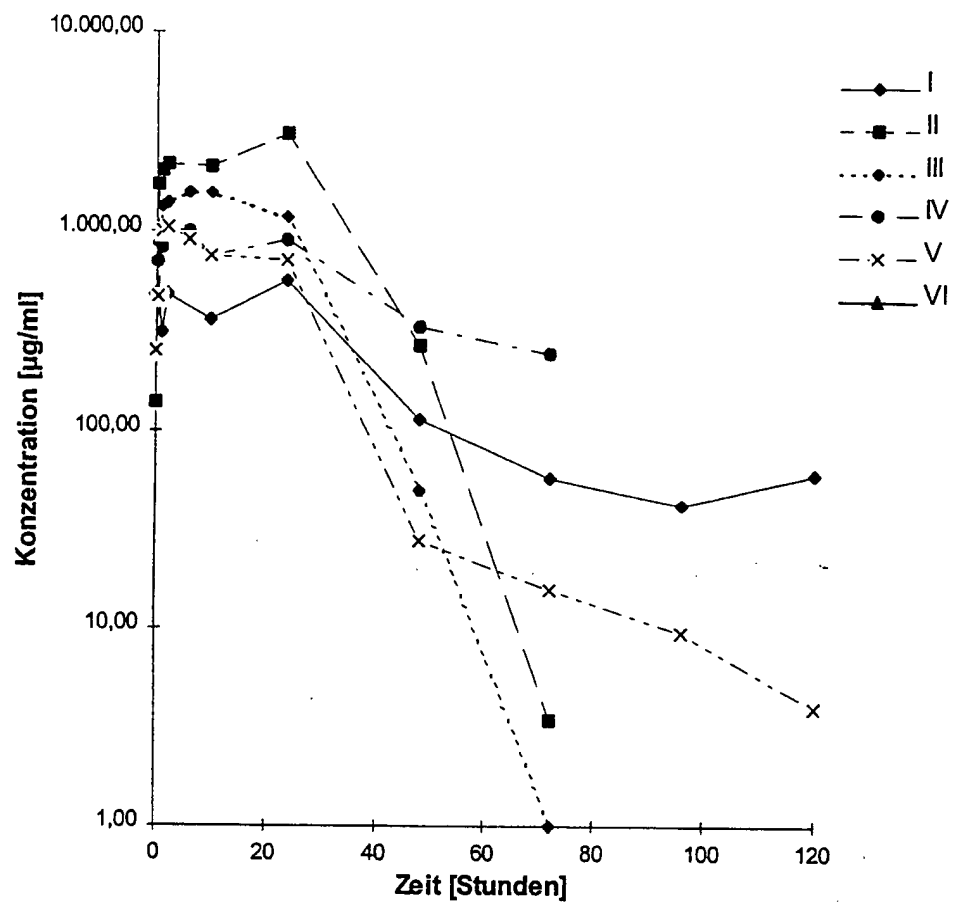
Biozement	t_i	t_f	CT	F(MPa)	t_i	t_f	CT	F(MPa)
				Refobacin 120®				Na_2HPO_4
H	7	12	< 2	48±4	3,5	6	6	40±4
F	3,5	5	3,5	31±4	7,5	9,5	1,5	39±3
D	4	5,5	1,5	45±5	5	8	1,5	41±1

Patentansprüche

- Mischung von Pulvern geeignet zur Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen, enthaltend Tricalciumphosphat (TCP) und mindestens einer weiteren anderen phosphathaltigen anorganischen Verbindung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:
30-90%: 0,1-40 µm und
10-70%: 40-300 µm.
- Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 30-70% der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7 µm aufweisen.
- Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 10-60% der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 40 und 100 µm aufweisen.
- Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:
30-50%: 1-7 µm
20-40%: 7-40 µm und
10-50%: 40-100 µm.
- Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50% der restlichen Teilchen eine Partikelgröße zwischen 10 und 100 µm aufweisen.
- Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß TCP zu 40 bis 100% in der α-Form (α-TCP) und zu 0 bis 60% in der β-Form vorliegt (β-TCP).
- Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der besagten anderen phosphathaltigen Verbindungen 1 bis 85% an der Gesamt Mischung beträgt.
- Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:
 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, carbonat-haltigem Apatit, CaCO_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, CaNaPO_4 , $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$, CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$, $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$, $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$.
- Mischung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:
 $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaHPO_4 und CaCO_3 .

10. Mischung nach Anspruch 9 in einer Gesamtzusammensetzung ausgewählt aus der folgenden Gruppe:
- (i) TCP: 90-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%;
 - (ii) TCP: 90-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%;
 - (iii) TCP: 70-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaCO_3 : 10-20%;
 - (iv) TCP: 70-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaCO_3 : 10-20%;
 - (v) TCP: 40-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%;
 - (vi) TCP: 40-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%;
 - (vii) TCP: 20-99%; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%; CaCO_3 : 1-20%;
 - (viii) TCP: 20-99%; $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 1-10%; CaHPO_4 : 1-50%; CaCO_3 : 1-20%.
11. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Abbindungsbeschleuniger enthält.
12. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
13. Mischung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Antibiotikum oder eine Desinfektionsmittel enthält.
14. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer wäßrigen Lösung, Suspension oder Paste vorliegt.
15. Biologisch abbaubares Implantat, hergestellt aus einer ausgehärteten Mischung gemäß des Anspruches 14.
16. Verwendung einer Mischung nach Anspruch 14 zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischer Knochenmaterialien.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Figur 1:

Figur 2:

